

Die Totalsynthese von Epothilon A: der Zugang durch Olefinmetathese**

Zhen Yang, Yun He, Dionisios Vourloumis,
Hans Vallberg und K. C. Nicolaou*

Professor Thomas J. Katz zum 60. Geburtstag gewidmet

Epothilon A ^[1,2] ist ein vielversprechender neuer Naturstoff mit neuartiger Struktur, der aus den Myxobakterien *Sorangium cellulosum* (Stamm 90) isoliert wurde und wichtige biologische Eigenschaften, wie starke fungizide und selektive cytotoxische Aktivität, ^[1-4] sowie einen interessanten Wirkungsmechanismus aufweist. Seine Wirkung auf Tumorzellen wurde (ähnlich wie bei Taxol) ^[5] auf die Bindung an und die Stabilisierung von Mikrotubuli zurückgeführt. ^[4] Im Anschluß an unseren kürzlich publizierten, ^[6] auf der Olefinmetathese ^[7] basierenden Syntheseweg zu dieser Klasse von Verbindungen wird hier die Totalsynthese von Epothilon A 1 beschrieben.

Die Retrosynthese von 1, die zu der verwendeten konvergenten Strategie führte, ist in Abbildung 1 veranschaulicht. Als

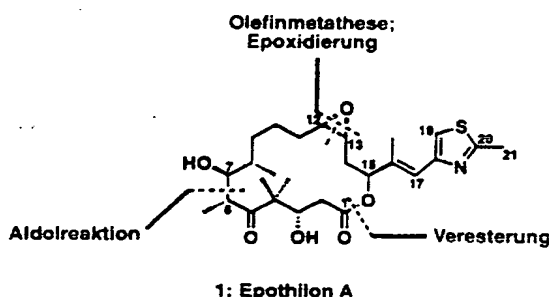


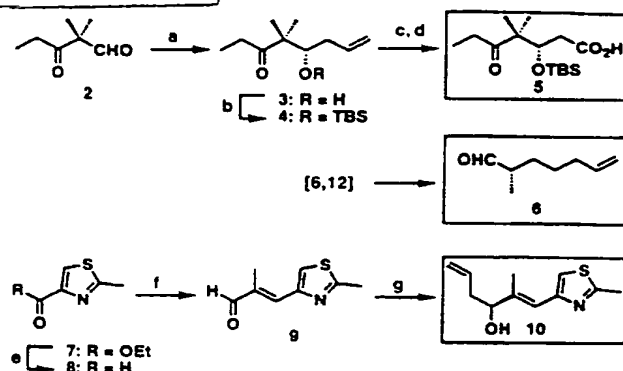
Abb. 1. Struktur und Retrosynthese von Epothilon A 1.

Vorstufen waren die drei Bausteine 5, 6 und 10 erforderlich (Schema 1), die verknüpft und in den 16-gliedrigen Makrocyclen umzuwandeln waren; eine abschließende Epoxidierung sollte 1 liefern. Für dieses Vorgehen wurden zwei riskante Schlüsselschritte, die Olefinmetathese und die selektive Epoxidierung der $\Delta^{12,13}$ -Doppelbindung, in Betracht gezogen.

In Schema 1 ist der Aufbau der Vorstufen 5, 6 und 10 zusammengefaßt. Die Synthese der Carbonsäure 5 beginnt mit dem Ketoaldehyd 2, ^[8] der selektiv mit Browns Allylisopinocampheylboran-Reagens (+)-Ipc₂B(allyl) ^[9] in Ether zum Alkohol 3 ^[10] (74% Ausbeute) umgesetzt wurde. Der Alkohol reagierte mit TBSOTf/2,6-Lutidin zum Silylether 4 in 98% Ausbeute. Die Ozonolyse der Doppelbindung von 4, gefolgt von der NaClO₂-Oxidation des resultierenden Aldehyds ergab die gewünschte Carbonsäure 5 in 75% Gesamtausbeute. Der Heterocyclen 10 wurde aus dem Thiazolester 7 ^[11] hergestellt durch: a) Reduktion zum Aldehyd 8 mit Dibal-H (90% Ausbeute), b) Wittig-Reaktion mit Ph₃P = C(Me)CHO zum ungesättigten Aldehyd 9

[*] Prof. Dr. K. C. Nicolaou, Dr. Z. Yang, Y. He, Dr. D. Vourloumis, Dr. H. Vallberg
Department of Chemistry and The Skaggs Institute of Chemical Biology
The Scripps Research Institute
10550 North Torrey Pines Road, La Jolla, CA 92037 (USA)
Telefax: Int. + 619-784-2469
und
Department of Chemistry and Biochemistry
University of California, San Diego
9500 Gilman Drive, La Jolla, CA 92093 (USA)

[**] Diese Arbeit wurde vom Skaggs Institute of Chemical Biology und den National Institutes of Health (USA) gefördert.



Schema 1. Synthese von 5, 6 und 10. a) 1.1 Äquiv. (+)-Ipc₂B(allyl), Et₂O, -100°C, 0.5 h, 74%; b) 1.1 Äquiv. TBSOTf, 1.2 Äquiv. 2,6-Lutidin, CH₂Cl₂, 25°C, 1 h, 98%; c) O₃, CH₂Cl₂, -78°C, 0.5 h, dann Ph₃P im Überschuß, -78 → 25°C, 1 h, 82%; d) 3 Äquiv. NaClO₂, 4 Äquiv. 2-Methyl-2-buten, 1.5 Äquiv. NaH₂PO₄, tBuOH:H₂O 5:1, 25°C, 2 h, 93%; e) 1.1 Äquiv. DIBAL-H, CH₂Cl₂, -78°C, 0.5 h, 90%; f) 1.1 Äquiv. Ph₃P = C(Me)CHO, Benzol, 80°C, 1 h, 90%; g) 1.1 Äquiv. (+)-Ipc₂B(allyl), Et₂O, -100°C, 0.5 h, 96%. TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl; Ipc₂B(allyl) = Disopinocampheylallylboran.

Tabelle 1. Ausgewählte physikalische Daten und Eigenschaften der Verbindungen 1, 12 und 13.

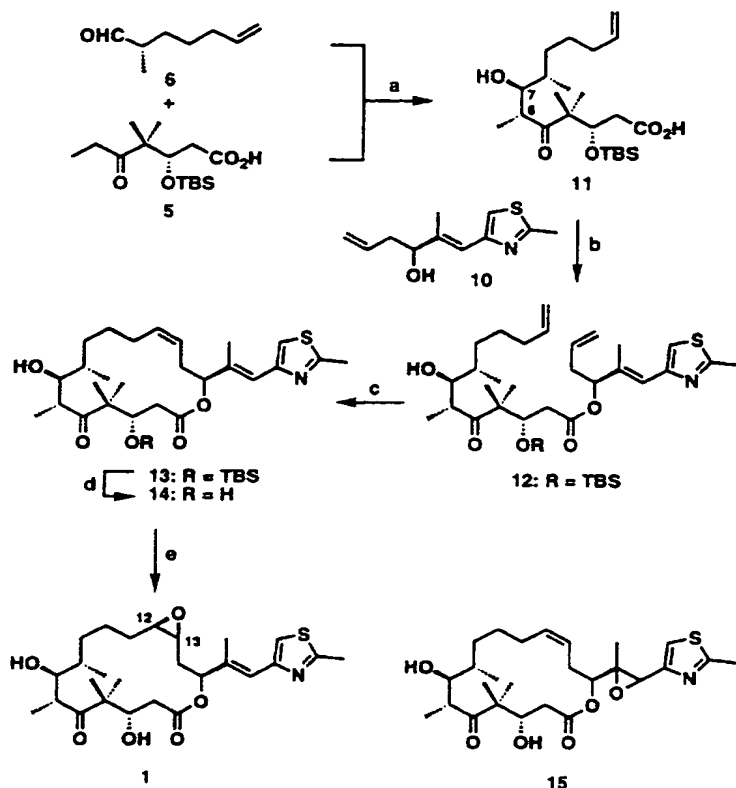
12: R_f = 0.29 (Kieselgel, Essigester:Hexan 1:5); $[\alpha]_D^{25}$ = -53.4 (c = 1.0, MeOH); IR (Film): 3508 (br., OH), 1736 (C(O)O), 1690 (COC), 1650 cm^{-1} (CH = CHCO); ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 6.93 (s, 1 H, -C = CHS-), 6.47 (s, 1 H, -C = CH-C =), 5.81-5.72 (m, 1 H, -CH = CH₂), 5.73-5.65 (m, 1 H, -CH-CH₂), 5.27 (dd, 1 H, J_1 = 7.0, J_2 = 6.5 Hz, -OCH-), 5.06 (dd, 2 H, J_1 = 17.5, J_2 = 10.0 Hz, -CH = CH₂), 4.92 (dd, 2 H, J_1 = 17.0, J_2 = 10.5 Hz, CH = CH₂), 4.39 (dd, 1 H, J_1 = 4.0, J_2 = 6.0 Hz, -CH₂), 3.42 (bs, 1 H, -OH), 3.28 (q, 1 H, J = 7.0 Hz, -CH(CH₃)C(O)-), 3.24 (d, 1 H, J = 9.5 Hz, -CH(OH)-), 2.67 (s, 3 H, -SC(CH₃) = N-), 2.54-2.43 (m, 2 H), 2.43 (dd, 1 H, J_1 = 4.0, J_2 = 10.0 Hz, -CH₂COO-), 2.31 (dd, 1 H, J_1 = 6.0, J_2 = 10.0 Hz, -CH₂COO-), 2.04 (s, 3 H, -C(CH₃) = C-), 1.95 (m, 2 H, -CH₂CH = CH₂), 1.75-1.65 (m, 1 H), 1.48-1.43 (m, 1 H), 1.43-1.36 (m, 1 H), 1.22-1.10 (m, 2 H), 1.17 (s, 3 H, -C(CH₃)₂-), 1.09 (s, 3 H, -C(CH₃)₂-), 1.01 (d, 3 H, J = 6.5 Hz, C(O)CH(CH₃)₂), 0.86 (s, 9 H, -Si(CH₃)₃(CH₃)₂), 0.81 (d, 3 H, J = 7.0 Hz, -C(OH)CH(CH₃)₂), 0.09 (s, 3 H, -Si(CH₃)₃(CH₃)₂), 0.04 (s, 3 H, -Si(CH₃)₃(CH₃)₂); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 221.8, 170.9, 164.6, 152.4, 139.0, 136.6, 133.2, 121.0, 117.8, 116.4, 114.1, 78.8, 74.5, 73.4, 53.9, 41.2, 40.1, 37.4, 35.4, 34.1, 32.3, 26.0, 25.9, 21.9, 19.9, 19.2, 18.1, 15.2, 14.6, 9.7, -4.3, -4.9; HRMS ber. für C₂₄H₃₄NO₅Si (M + C⁺): 752.2781, gef.: 752.2760.

13: R_f = 0.21 (Kieselgel, Essigester:Hexan 1:2:2); $[\alpha]_D^{25}$ = -97 (c = 0.2, MeOH); IR (Film): 3456 (br., OH), 1739 (C(O)O), 1692 (COC); ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 6.94 (s, 1 H, -C = CHS-), 6.56 (s, 1 H, -C = CH-C =), 5.45 (dd, 1 H, J_1 = 10.5, J_2 = 3.0 Hz, -CH = CH₂), 5.35 (m, 1 H, CH = CH-CH₂), 5.02 (d, 1 H, J = 10.0 Hz, -OCH-), 4.06 (dd, 1 H, J_1 = 7.0, J_2 = 5.5 Hz, -C(CH₃)₂-CH-), 3.94 (bs, 1 H, -CH(OH)-), 3.05 (dq, 1 H, J_1 = 3.0, J_2 = 6.5 Hz, -C(O)CH(CH₃)₂), 3.00 (bs, 1 H, -OH), 2.82-2.78 (m, 2 H), 2.78-2.69 (m, 1 H), 2.71 (s, 3 H, -SC(CH₃) = N-), 2.40-2.30 (m, 1 H), 2.10 (s, 3 H, C(CH₃)₂ = CH-C =), 2.10-2.00 (m, 1 H), 1.99-1.90 (m, 1 H), 1.75-1.65 (m, 1 H), 1.70-1.50 (m, 2 H), 1.45-1.35 (m, 1 H), 1.21 (m, 1 H, -CH(CH₃)CH(CH₃)₂), 1.17 (s, 6 H, -C(CH₃)₂-), 1.14 (d, 3 H, J = 5.0 Hz, -C(O)CH(CH₃)₂), 1.02 (d, 3 H, J = 5.0 Hz, -CH(CH₃)₂), 0.82 (s, 9 H, -Si(CH₃)₃(CH₃)₂), 0.12 (s, 3 H, -Si(CH₃)₃(CH₃)₂), 0.05 (s, 3 H, -Si(CH₃)₃(CH₃)₂); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 218.1, 170.9, 164.7, 138.2, 134.7, 124.0, 119.6, 119.4, 116.0, 79.0, 76.3, 73.2, 53.5, 43.0, 39.1, 38.8, 33.6, 31.9, 28.4, 27.8, 26.1, 24.8, 22.9, 19.2, 18.6, 16.5, 15.3, 14.1, -3.6, -5.5; HRMS ber. für C₂₃H₃₃NO₅Si (M + C⁺): 724.2468, gef.: 724.2479.

1: R_f = 0.23 (Kieselgel, MeOH:CH₂Cl₂ 1:20); HPLC (Watman EOC, C-18, 4 m, 108 × 4.6 mm Säule, Lösungsmittel: Gradient: 0 → 20 min, 30 → 80% MeOH in H₂O, R_t = 14.8 min; $[\alpha]_D^{25}$ = -45.0 (c = 0.02, MeOH); ¹H-NMR (500 MHz, C₆D₆): δ = 6.78 (s, 1 H, -C = CHS), 6.52 (s, 1 H, -C = CH-C =), 5.52 (dd, 1 H, J_1 = 6.0, J_2 = 2.0 Hz, OCH), 4.24 (d, 1 H, J = 14.5, J_2 = 3.5 Hz, -CH(OH)-), 3.86 (m, 1 H, CH(OH)-), 3.81 (bs, 1 H, -OH), 3.10 (m, 1 H, -CH₂CHO), 2.84 (m, 1 H, C(O)CH), 2.67 (m, 1 H, -CH₂-CHO), 2.49 (dd, 1 H, J_1 = 11.0, J_2 = 14.5 Hz, -OOCCH₃), 2.27 (s, 3 H, -SC(CH₃) = N-), 2.24 (dd, 1 H, J_1 = 14.5, J_2 = 3.5 Hz, -OOCCH₃), 2.11 (s, 3 H, -C(CH₃)₂ =), 1.92 (m, 1 H, -CH₂CHO), 1.84 (m, 1 H, -CH₂CHO), 1.74 (m, 1 H), 1.57 (m, 1 H), 1.27-1.42 (m, 5 H), 1.11 (d, 3 H, J = 7.0 Hz, -C(O)CH(CH₃)₂), 1.09 (s, 3 H, -C(CH₃)₂), 1.03 (s, 3 H, -C(CH₃)₂), 1.01 (s, 3 H, -C(CH₃)₂); ¹³C-NMR (125 MHz, C₆D₆): δ = 218.7, 169.9, 164.1, 152.6, 137.2, 119.5, 119.3, 76.3, 74.8, 73.1, 56.9, 53.9, 52.6, 43.4, 38.8, 36.0, 31.4, 30.0, 27.0, 23.6, 20.8, 20.2, 18.4, 17.0, 15.4, 14.3. HRMS ber. für C₂₆H₃₈NO₅S (M + C⁺): 626.1552, gef.: 626.1551.

(90% Ausbeute) und c) Umsetzung von 9 mit (+)-Ipc₂B(allyl) in Ether bei -100 °C (96% Ausbeute).^[10]

Die letzten Stufen der hier präsentierten Totalsynthese von Epothilon A 1 bestanden in der Kupplung der Vorstufen und der anschließenden Umsetzung des erhaltenen Produkts (Schema 2). Die Kondensation des Dianions von 5, das mit LDA



Schema 2. Synthese von Epothilon A 1: a) 2.2 Äquiv. LDA, THF, -78 → -40 °C, 0.5 h, dann 1.2 Äquiv. 6 in THF, -78 → -40 °C, 0.5 h, hohe Ausbeute an 11 und seinem (6S,7R)-Diastereomer; b) 2.0 Äquiv. 10, 1.5 Äquiv. DCC, 1.5 Äquiv. 4-DMAP, Toluol, 25 °C, 12 h, 12 (45% Gesamtausbeute aus 5) und (6S,7R)-Diastereomer von 12 (25% Gesamtausbeute aus 5); c) 12 (0.006 M in CH₂Cl₂), 15 Mol-% [RuCl₂(=CHPh)(PCy₃)₂] Kat., 25 °C, 8 h, 50% sowie Δ^{12,13}-trans-Isomer von 13 (35%); d) CF₃COOH (20 Vol.-%), CH₂Cl₂, 0 °C, 4 h, 98%; e) 1.1 Äquiv. mCPBA, Benzol, 0 °C, 20 h, 1 (55%) und 12x,13x-Epoxid (20%) sowie regioisomeres Epoxid 15 (20%); LDA = Lithiumdiisopropylamid, DCC = Dicyclohexylcarbodiimid, 4-DMAP = 4-Dimethylaminopyridin.

erhalten wurde, mit dem Aldehyd 6^[6,12] (1.2 Äquiv.) bei -78 bis -40 °C ergab das gewünschte Aldolprodukt 6R,7S-11 als Hauptisomer sowie das (6S,7R)-Diastereomer in hoher Ausbeute (Verhältnis ca. 2:1). Dieses Gemisch wurde mit der Hydroxyverbindung 10 (2.0 Äquiv.) in Gegenwart von DCC und 4-DMAP in Toluol bei 25 °C zu 12 und seinem (6S,7R)-Diastereomer verestert.^[13] Die beiden Isomere wurden chromatographisch getrennt (Kieselgel, Essigester:Hexan 1:5; 12: R_f = 0.29, 45% Gesamtausbeute aus 5; (6S,7R)-Diastereomer von 12: R_f = 0.24, 25% Gesamtausbeute aus 5). Das Hauptprodukt 12 wurde als reines Isomer weiterverwendet und seine Identität letztlich durch die Reaktion zu Epothilon A 1 bestätigt. Die Olefinmetathese von 12 erfolgte reibungslos mit [RuCl₂(=CHPh)(PCy₃)₂] als Katalysator^[14] in verdünnter CH₂Cl₂-Lösung bei 25 °C und lieferte das (Z)-Olefin 13^[15] in 50% sowie das (E)-

Isomer in 35% Ausbeute.^[15] Nach chromatographischer Reinigung (Kieselgel, Benzol:Essigester:Hexan 2:1:2, R_f = 0.21 und 0.45 für das (Z)-bzw. (E)-Isomer) wurde die Silylgruppe mit CF₃COOH in CH₂Cl₂ bei 0 °C vom Makrocyclus 13 abgespalten und das Dihydroxylacton 14 in 98% Ausbeute erhalten. Die Epoxidierung der Δ^{12,13}-Doppelbindung von 14 mit mCPBA in CH₂Cl₂ bei 0 °C lieferte Epothilon A 1 in 55% (Kieselgel, Methanol:CH₂Cl₂ 1:20, R_f = 0.23) und das 12x,13x-Epoxidisomer in 20% (Kieselgel, Methanol:CH₂Cl₂ 1:20, R_f = 0.16) sowie dessen Regioisomer 15 ebenfalls in 20% Ausbeute (Kieselgel, Methanol:CH₂Cl₂ 1:20, R_f = 0.22, Stereochemie nicht zugeordnet). Das chromatographisch gereinigte Epothilon A 1 hat dieselben Eigenschaften (¹H- und ¹³C-NMR-spektroskopisch, massenpektrometrisch, [α]_D, DC und HPLC) wie eine authentische Probe (Tabelle 1).^[16]

Die vorgestellte Totalsynthese^[17] veranschaulicht das Potential der Olefinmetathese zum Aufbau komplexer Moleküle und macht Epothilon A 1 leicht zugänglich. Da sie zudem kurz, konvergent und flexibel ist, sollte sie den Aufbau einer vielfältigen Epothilon-Bibliothek für weitere biologische Untersuchungen ermöglichen. Abgesehen vom beschriebenen Olefinmetathese-Zugang sind aus Abbildung 1 zumindest zwei weitere, grundsätzlich verschiedene Strategien zu den Epothilonen ersichtlich: a) eine Makrolactonisierung^[18] und b) eine intramolekulare Aldolreaktion, die jeweils eine Schlüsselrolle zum Aufbau des Makrocyclus spielen könnten. Diese und andere Strategien werden gegenwärtig in unserer Gruppe untersucht.

Eingegangen am 25. November 1996 [Z9820]

Stichworte: Cytostatika · Epothilone · Naturstoffe · Metathese · Totalsynthesen

- [1] a) G. Höfle, N. Bedorf, K. Gerth, H. Reichenbach (GBF), DE-4138042, 1993 (*Chem. Abstr.* 1993, 120, 52841); b) K. Gerth, N. Bedorf, G. Höfle, H. Irtschik, H. Reichenbach, *J. Antibiot.* 1996, 49, 560–563.
- [2] G. Höfle, N. Bedorf, H. Steinmetz, D. Schomburg, K. Gerth, H. Reichenbach, *Angew. Chem.* 1996, 108, 1671–1673; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1996, 35, 1567–1569.
- [3] M. R. Grever, S. A. Schepartz, B. A. Chabner, *Semin. Oncol.* 1992, 19, 622–638.
- [4] D. M. Bollag, P. A. McQueney, J. Zhu, O. Hensens, L. Koupal, J. Liesch, M. Goetz, E. Lazarides, C. Woods, *Cancer Res.* 1995, 55, 2325–2333.
- [5] K. C. Nicolaou, W.-M. Dai, R. K. Guy, *Angew. Chem.* 1994, 106, 38–67; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1994, 33, 15–44.
- [6] K. C. Nicolaou, Y. He, D. Vourloumis, H. Vallberg, Z. Yang, *Angew. Chem.* 1996, 108, 2554–2556; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1996, 35, 2399–2401. Weitere Studien zur Epothilonsynthese: a) D. Meng, E. J. Sorensen, P. Bertinato, S. J. Danishefsky, *J. Org. Chem.* 1996, 61, 7998–7999; P. Bertinato, E. J. Sorensen, D. Meng, S. J. Danishefsky, *ibid.* 1996, 61, 8000–8001; c) D. Schinzer, A. Limberg, O. M. Böhm, *Chem. Eur. J.* 1996, 2, 1477–1482; erste Totalsynthese von Epothilon: A. Balog, D. Meng, T. Kamenecka, P. Bertinato, D.-S. Su, E. J. Sorensen, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem.* 1996, 108, 2976–2978; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1996, 35, 2801–2803.
- [7] Zur Entwicklung der Olefinmetathese als Ringschlussreaktion siehe: a) W. J. Zuercher, M. Hashimoto, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* 1996, 118, 6634–6640; b) P. Schwab, R. H. Grubbs, J. W. Ziller, *ibid.* 1996, 118, 100–110; c) R. H. Grubbs, S. J. Miller, G. C. Fu, *Acc. Chem. Res.* 1995, 28, 446–452, zit. Lit. Für einige Pionierarbeiten auf diesem Gebiet siehe: a) T. J. Katz, S. J. Lee, N. Acton, *Tetrahedron Lett.* 1976, 4247–4250; b) T. J. Katz, N. Acton, *ibid.* 1976, 4251–4254; c) T. J. Katz, J. McGinnis, C. Altus, *J. Am. Chem. Soc.* 1976, 98, 606–608; d) T. J. Katz, *Adv. Organomet. Chem.* 1977, 16, 233–317.
- [8] Der Ketoaldehyd 2 wurde ausgehend von Propionylchlorid nach einem bekannten Verfahren synthetisiert: T. Inukai, R. Yoshizawa, *J. Org. Chem.* 1967, 32, 404–407.
- [9] U. S. Racheria, H. C. Brown, *J. Org. Chem.* 1991, 56, 401–404.

- [10] NMR-spektroskopische Analyse der Mosher-Ester-ergab > 97% Enantio-
merenreinheit für 3 und 10.
- [11] M. W. Bredenkamp, C. W. Holzappel, W. J. van Zyl, *Synthetic Commun.* **1990**,
20, 2235–2249.
- [12] A. Fürstner, K. Langemann, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 3942–3943.
- [13] Bei dieser Reaktion (nicht optimiert) wurde zudem das 8-gliedrige Lacton
aus 11 gebildet (10–15%).
- [14] P. Schwab, M. B. France, J. W. Ziller, R. H. Grubbs, *Angew. Chem.* **1995**, 107,
2179–2181; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 2039–2041.
- [15] Entkopplungsexperimente ($^1\text{H-NMR}$, 500 MHz, CDCl_3) ergaben Kop-
plungskonstanten (J) für H_{12} , H_{13} von 11.0 und 15.0 Hz für das (Z)-Isomer 13
bzw. das (E)-Isomer.
- [16] Wir danken Prof. Dr. G. Höfle für die Überlassung einer Probe von
natürlichem Epothilon A 1.
- [17] Alle neuen Verbindungen ergaben zufriedenstellende spektroskopische sowie
analytische Daten und- oder hochaufgelöste Massenspektren.
- [18] K. C. Nicolaou, F. Sarabia, S. Ninkovic, Z. Yang, *Angew. Chem.* **1997**, 109, im
Druck; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, im Druck.

Hinterlegen von Daten aus Röntgenstrukturanalysen

Um Autoren und Gutachtern das Leben zu erleichtern, haben das Cambridge Crystallographic Data Centre (CCDC) und das Fachinformationszentrum Karlsruhe (FIZ) ihre Vorgehensweisen für das Hinterlegen von Daten zu Einkristall-Röntgenstrukturanalysen vereinheitlicht.

Bitte hinterlegen Sie deshalb ab sofort Ihre Daten vor dem Einreichen Ihres Beitrags elektronisch bei der jeweils richtigen Datenbank, d.h. beim CCDC für organische und metallorganische Verbindungen und beim FIZ für anorganische Verbindungen. Beide Datenbanken geben Ihnen hier gerne Hilfestellung (siehe unsere *Hinweise für Autoren* im ersten Heft dieses Jahres). In der Regel wird Ihnen von dort innerhalb eines Arbeitstages eine Hinterlegungsnummer mitgeteilt, die Sie bitte mit dem jeweiligen Standardtext (siehe *Hinweise für Autoren*) in Ihr Manuskript aufnehmen. Dies ermöglicht es Gutachtern, sich schnell und einfach die Strukturdaten zu besorgen, wenn sie ihnen für die Urteilsfindung wichtig scheinen.

Dieses Verfahren wird einheitlich von den Redaktionen der Zeitschriften *Angewandte Chemie*, *Chemische Berichte*, *Chemistry—A European Journal* und *Liebigs Annalen* angewendet.

THIS PAGE BLANK (USPTO)